

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 24 日 (24.10.2002)

PCT

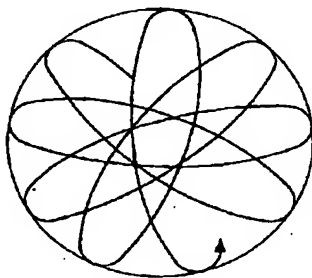
(10) 国際公開番号
WO 02/083298 A1

- (51) 国際特許分類⁷: B01J 20/22, 20/30, (72) 発明者; および
B01D 15/08, G01N 30/48 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 池田 浩和
(IKEDA, Hirokazu) [JP/JP]; 〒944-0019 新潟県 新井
(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03688 市 新工町 1-2 Niigata (JP). 大西 敦 (ONISHI, At-
sushi) [JP/JP]; 〒305-0047 茨城県 つくば市 千現
(22) 国際出願日: 2002 年 4 月 12 日 (12.04.2002) 一丁目 14-14 Ibaraki (JP). 村角 公一 (MU-
RAZUMI, Koichi) [JP/JP]; 〒671-1251 兵庫県 姫路市
(25) 国際出願の言語: 日本語 網干区垣内北町 564-16 Hyogo (JP).
(26) 国際公開の言語: 日本語 (74) 代理人: 福村 直樹 (FUKUMURA, Naoki); 〒160-0023
東京都 新宿区 西新宿七丁目 18 番 5 号 中央第 7 西
(30) 優先権データ: 特願 2001-114482 2001 年 4 月 12 日 (12.04.2001) JP (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): ダイセル化学工業株式会社 (DAICEL CHEMICAL INDUS-
TRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒590-8501 大阪府 堺市 鉄砲町
1 番地 Osaka (JP). DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,

[続葉有]

(54) Title: OPTICAL ISOMER SEPARATING FILLER, PRODUCTION METHOD THEREFOR AND APPLICATION METHOD THEREFOR

(54) 発明の名称: 光学異性体分離用充填剤、その製造方法及びその使用方法



(57) Abstract: An optical isomer separating filler capable of separating an optical isomer mixture with a good separating performance, a production method therefor and an application method therefor. A production method for an optical isomer separating filler characterized by stirring a carrier and an optically-active polymer compound solution in a 2-axis vertical stirring device, an optical isomer separating filler produced by the production method, and an application method in which the optical isomer separating filler is used in a liquid chromatography separation method and a pseudo-moving-bed chromatography separation method.

(57) 要約:

本発明の目的は、光学異性体混合物を分離性能よく分離することのできる光学異性体分離用充填剤、その製造方法及びその使用方法を提供することである。

本発明は、担体と光学活性な高分子化合物溶液を 2 軸縦型攪拌装置で攪拌することを特徴とする光学異性体分離用充填剤の製造方法、その製造方法により製造されたところの光学異性体分離用充填剤及びその光学異性体分離用充填剤を液体クロマトグラフィー分離方法及び擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法に使用する使用方法である。



TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明細書

光学異性体分離用充填剤、その製造方法及びその使用方法

技術分野

この発明は光学異性体分離用充填剤の製造方法、光学異性体分離用充填剤及びその使用方法に関し、さらに詳しくは、担体に光学活性な高分子化合物を均一に効率良く担持することのできる光学異性体分離用充填剤の製造方法、分離性能の向上した光学異性体分離用充填剤及びその使用方法に関する。

背景技術

従来から、二種以上の成分を含有する異性体混合溶液等の原料の中から、必要な成分を分離する技術として液体クロマトグラフィー、超臨界クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等が、環境分析、代謝分析、不純物分析等の様々な分析に用いられている。これらの分離技術は分析技術の一つであり、複数の成分を含む混合物から特定の成分を高純度で分離する技術とは異なる側面を有する。つまり、分析技術における「分離」という概念は、複数の成分を含有する混合物中の各成分を同定するに必要な精度で分離することを意味し、したがって「分離」とするとはいっても不純物の混入を避けることができない。一方、生理活性物質の分離、光学活性物質の対掌体の分離という場合の分離は、高純度で単一物質を分離することを意味する。したがって、例えば光学活性物質を分離する場合、化学分析レベルの分離技術では、高純度で光学活性物質を分離することはできないのである。ところで、近年、高純度で工業的な分離を目指して擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法が行われ始めている。

このような状況において、光学異性体分離用充填剤の需要は増加し、安定した品質を有する光学異性体分離用充填剤を大量に生産する技術が必要になってきた。

光学異性体分離用充填剤を製造する方法としては、岡本らによる多糖誘導体溶液にシリカゲルを浸漬させ、溶剤を溜去する方法 (Y.Okamoto, M.Kawashima and K.Hatada, J. Am. Chem., 106, 5357, 1984)、特公昭3-2009号公報に記載されている高速気流中衝撃法、特開昭63-84626号公報に記載されているような、噴霧により担持する方法等を挙げることができる。

これらの方法は、数100g程度の光学異性体分離用充填剤を製造すると言った実験室レベルで追試を行うと、ある程度満足できる分離性能を有する光学異性体分離用充填剤を形成することができる。

しかしながら、製造規模を拡大して例えば約1kg～数十kg程度の規模で光学異性体分離用充填剤を製造しようとする、分離性能の良好な光学異性体分離用充填剤を必ずしも得ることができないことが判明した。例えば、規模を拡大したこれらの方法で得られる光学異性体分離用充填剤は、担体に多糖誘導体等を均一に担持することが困難であること、担体における細孔の内部にまで多糖誘導体等を担持させることが困難であること、担持した後において担体に残留する溶剤が不均一になっていること、担体に担持されずに多糖誘導体等が凝集してなる粒子が生じること、等が原因となって分離性能が実用的とは言えない程度に低かった。

また、光学異性体分離用充填剤をカラムに充填して光学異性体を分離する際に、液やガス、超臨界流体を流通させるためには圧力損失が少ない方が好ましい。したがって、担体を破壊してしまうような製造方法は、一般に、採用することができない。したがって、実験室レベルで良好ではあっても、規模を拡大して工業的生産レベルで光学異性体分離用充填剤を製造する場合には、担体と多糖誘導体等との混合攪拌動力が大きくなり、あるいはその他の諸条件の変化により、必ずしも良好な結果が得られるとは言えないのである。

この発明の目的は、工業的生産レベルであっても分離性能の良好な光学異性体分離用充填剤を製造する方法、工業的レベルで製造された分離性能の良好な光学異性体分離用充填剤及びそれを使用する方法を提供することにある。

この発明の他の目的は、光学活性な高分子化合物を担体に担持してなる光学異性体分離用充填剤を製造する方法、そのような光学異性体分離用充填剤、それを使用する方法を提供することにある。

発明の開示

前記課題を解決するためのこの発明の手段は、

- (1) 担体及び光学活性な高分子化合物溶液を槽内に仕込み、2軸縦型攪拌装置により前記槽内の攪拌操作を伴って前記担体に光学活性な高分子化合物を担持させることを特徴とする光学異性体分離用充填剤の製造方法であり、
- (2) 前記(1)に係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記2軸縦型攪拌装置は、それぞれ自転しつつ槽内を公転する2本の攪拌翼を有してなり、
- (3) 前記(1)又は(2)に係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼の自転と公転との回転方向が異なる方向、又は同じ方向である攪拌装置であり、
- (4) 前記(3)に係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼の軌跡がハイポサイクロイド曲線又はハイパーサイクロイド曲線であり、
- (5) 前記(1)～(4)のいずれかに一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼が湾曲状攪拌棒又は湾曲状攪拌リングであり、
- (6) 前記(1)～(5)のいずれか一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記光学活性な高分子化合物溶液が高分子化合物を含み、その高分子化合物が、多糖誘導体であり、
- (7) 前記(6)に係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記多

糖誘導体が、セルロースのエステルおよびカルバメート誘導体、並びにアミロースのエステルおよびカルバメート誘導体よりなる群から選択される少なくとも一種であり、

(8) 前記(1)～(7)のいずれか一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記担体が、多孔質無機担体であり、

(9) 前記(1)～(8)のいずれか一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記担体は、その平均粒径が $1\mu\text{m}\sim 300\mu\text{m}$ であり、平均細孔径が $200\text{\AA}\sim 8,000\text{\AA}$ であり、

(10) 前記(1)～(8)のいずれか一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法において、前記担体は、その平均粒径が $15\mu\text{m}\sim 100\mu\text{m}$ であり、平均細孔径が $200\sim 4,000\text{\AA}$ であり、

(11) 前記担体がシリカゲルである前記(1)に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法であり、

(12) 前記課題を解決するためのこの発明の他の手段は、前記(1)～(10)のいずれか一つに係る光学異性体分離用充填剤の製造方法により製造される光学異性体分離用充填剤であり、

(13) 前記課題を解決するためのこの発明のさらに他の手段は、前記(11)に係る光学異性体分離用充填剤が、クロマトグラフィー分離方法に使用されることを特徴とする光学異性体分離用充填剤の使用方法である。

図面の簡単な説明

図1は、ハイポサイクロイド曲線を示す説明図である。

図2は、ハイパーサイクロイド曲線を示す説明図である。

図3は、実施例4における液体クロマトグラフィー分離装置のクロマトグラムである。

図4は、比較例4における液体クロマトグラフィー分離装置のクロマトグラムである。

発明を実施するための最良の形態

この発明における２軸縦型攪拌装置は、少なくとも担体及び光学活性な高分子化合物溶液を収容する槽と、この槽内の内容物を攪拌する２本の攪拌翼とを備え、前記槽内の内容物を前記２本の攪拌翼で攪拌することができるように形成されてなる。

この２軸縦型攪拌装置における槽の容積としては、通常 $0.03 \sim 3 \text{ m}^3$ である。

２本の攪拌翼は、各々自転しながら槽内を公転するように動作するのが好ましい。２本の攪拌翼が自転と公転とを組み合わせた攪拌運動をすることにより、担体に光学活性な高分子化合物を均一に担持することができ、担体における細孔にまで光学活性な高分子化合物を担持させることができ、また光学活性な高分子化合物の粒子形成がなくなるという技術的効果がよく奏されることができる。

また、２本の攪拌翼それぞれの自転の方向は互いに同じ方向であっても、また互いに相違する方向であっても良い。

２本の攪拌翼の公転軌跡は、図１に示されるようなハイポ・サイクロイド曲線又は図２に示されるようなハイパー・サイクロイド曲線であるのが好ましい。

２本の攪拌翼の形状としては、湾曲状攪拌棒であっても、また、湾曲状攪拌リングであっても良い。

攪拌翼が湾曲状攪拌棒である場合には、その攪拌翼はフック状、碇型フック状であるのが好ましい。

このような攪拌翼を採用することにより、槽内での攪拌を死点なく、つまり満

遍なく行うことができ、微粒子の担体と光学活性な高分子を含有する溶液とを均一に混合することができる。また、上記のような翼形状を有していると、攪拌に際し、攪拌力が押しつけ、或いは練り込むように作用するので、ジャケットでの加熱部の充填剤の置き換えりが円滑になる。これによって溶剤を系外へと除去する効率が高まり、光学活性異性体分離用充填剤の乾燥を容易に行うことができると共に、粒子の凝集物の低減を図ることができる。

この発明の方法に供される光学活性異性体分離用充填剤は、担体に光学活性な高分子化合物例えば多糖誘導体を担持してなる。

前記多糖誘導体としては天然多糖、天然物変成多糖および合成多糖のいずれかを問わず、光学活性であれば特に制限がない。

該多糖を例示すれば、 α -1, 4-グルカン（アミロース、アミロペクチン）、 β -1, 4-グルカン（セルロース）、 α -1, 6-グルカン（デキストラン）、 β -1, 4-グルカン（プスツラン）、 α -1, 3-グルカン、 β -1, 3-グルカン（カードラン、ジソフィランなど）、 β -1, 2-グルカン（C r a w n G a l l 多糖）、 β -1, 4-ガラクトン、 α -1, 6-マンナン、 β -1, 4-マンナン、 β -1, 2-フラクタン（イヌリン）、 β -2, 6-フラクタン（レパン）、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 3-キシラン、 β -1, 4-N-アセチルキトサン（キチン）、プルラン、アガロース、アルギン酸、シクロデキストリン等が挙げられる。また、この多糖の中には、アミロースを含有する澱粉も含まれる。

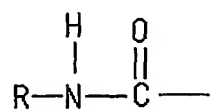
これらの中では、高純度の多糖を容易に入手できるセルロース、アミロース、 β -1, 4-キシラン、 β -1, 4-キトサン、キチン、 β -1, 4-マンナン、イヌリン、カードラン等が好ましく、特にセルロース、アミロース等が好ましい。

これら多糖の数平均重合度（１分子中に含まれるピラノースあるいはフラノース環の平均数）は、通常、少なくとも５、好ましくは少なくとも１０である。一方、特に上限はないが、１，０００以下であるのが取り扱いの容易さにおいて好ましく、特に好ましくは５００以下である。さらに言うと、多糖の好適な数平均重合度は５～１０００、特に１０～１０００、さらには１０～５００である。

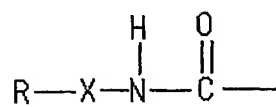
好適に使用できる多糖誘導体としては、上記のような多糖の水酸基の一部又は全部に該水酸基と反応可能な官能基を有する化合物を従来から公知の方法によりエステル結合、ウレタン結合、及びエーテル結合等させることにより誘導体化して得られる化合物を挙げることができる。ここで、水酸基と反応可能な官能基を有する化合物としては、イソシアン酸誘導体、カルボン酸、エステル、酸ハライド、酸アミド、ハロゲン化物、エポキシ化合物、アルデヒド、アルコール及びその他の脱離基を有する化合物も含めることができる。その他の脱離基を有する化合物として、脂肪酸化合物、脂環族化合物、芳香族化合物、ヘテロ芳香化合物等を挙げることができる。

これらの中でも特に好ましい多糖誘導体として、多糖エステル誘導体及び多糖カルバメート誘導体を挙げることができる。この多糖エステル誘導体又は多糖カルバメート誘導体としては、多糖の有する水酸基またはアミノ基上の水素原子の一部または全部を下記の式（化１）、（化２）、（化３）および（化４）のいずれかで示される原子団の少なくとも一種と置換してなる化合物を挙げることができる。

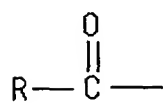
【化1】



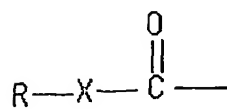
【化2】



【化3】



【化4】

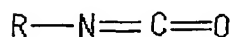


ただし、式中、Rはヘテロ原子を含んでもよい芳香族炭化水素基であり、無置換であっても、または炭素数1～12のアルキル基、炭素数1～12のアルコキシ基、炭素数1～12のアルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素数1～8のアシル基、炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基および炭素数1～8のアルキルアミノ基よりなる群から選択される少なくとも一種の基を置換していても良い。これらの中でも特に好ましい基としては、前記芳香族炭化水素基としては、フェニル基、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、フリル基、チオニル基、ピリル基、ペンゾフリル基、ベンズチオニル基、インジル基、ピリジル基、ピリミジル基、キノリル基、イシキノリル基などを挙げるができる。これらの中でも好ましいのは、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基などであり、特に好ましいのはハロゲン化フェニル基およびアルキルフェニル基である。

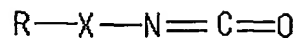
Xは炭素数1～4の炭化水素基であり、二重結合または三重結合を含んでいても良い。Xとしては、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、エチリデン基、エテニレン基、エチニレン基、1，2-または1，3-プロピレン基、1，1-または2，2-プロピリジン基等を挙げることができる。

本発明で多糖誘導体として好適に採用することができる多糖のカルバメート誘導体は下記の式（化5）または（化6）で示されるイソシアネートと多糖とを反応させることにより、また、多糖のエステル誘導体は下記の式（化7）または（化8）で示される酸クロリドと多糖とを反応させることにより、いずれも公知の方法により製造することができる。

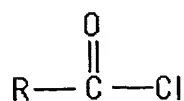
【化5】



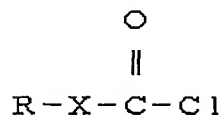
【化 6】



【化 7】



【化 8】



(ただし、式中、RおよびXは前記と同様の意味を示す。)

本発明において、多糖誘導体における置換基の導入率は、通常10%～100%であり、好ましくは30%～100%であり、更に好ましくは80%～100%である。前記導入率が10%未満であると、光学分割能力をほとんど示さないことが多いので好ましくない。また、前記導入率が30%未満であると、光学分割しようとする光学異性体混合物の種類、濃度によっては分離が不十分になることがあるので好ましくない。前記導入率が80%を超えると、特に光学異性体の分離能に優れた粒子を得ることができるので好ましい。前記置換基の導入率は、例えば、置換基導入の前後における炭素、水素、および窒素の変化を元素分析に

より調べることによって求めることができる。

光学活性な高分子化合物は、2軸縦型攪拌装置の槽内に溶液又は分散液の形態で供給される。溶液又は分散液を形成するための溶媒としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、安息香酸メチル等の安息香酸アルキルエステル等を含む芳香族カルボン酸アルキルエステル、メチルアセトアミド、塩化メチレン、及びクロロホルム等のハロゲン化合物等を挙げることができる。

光学活性な高分子化合物と溶媒との混合比率は、光学活性な高分子化合物100重量部に対して溶媒が300～10,000重量部、好ましくは300～1,000重量部である。光学活性な高分子化合物と溶媒との混合比率が前記範囲内にあると、2軸縦型攪拌装置によって担体表面に光学活性な高分子化合物を均一に担持させることができる。

本発明における担体としては、多孔質有機担体および多孔質無機担体が挙げられ、好ましいのは多孔質無機担体である。多孔質有機担体として適当なものは、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、およびポリアクリレート等からなる群から選択される高分子物質であり、多孔質無機担体として適当なものは、シリカ、アルミナ、マグネシア、ガラス、カオリン、酸化チタン、珪酸塩、およびヒドロキシアパタイトなどである。特に好ましい担体はシリカゲルである。担体の平均粒径例えばシリカゲルの平均粒径は1 μm から300 μm 、好ましくは15 μm ～100 μm である。シリカゲルの平均粒径が1 μm よりも小さいとカラム圧が非常に高くなって実用的ではなく、逆に平均粒径が300 μm よりも大きくなるとカラムの段数が低くて良好な分離性能を得ることができないことがある。シリカゲルの平均細孔径は200 Å～8,000 Å、好ましくは200 Å～4,000 Åである。前記平均細孔径を有する担体は、数平均重合度が5～5000の多糖誘導体を、高担持量で、例えば40重量%もの担持割合で担持させることができる。表面は残存シラノールの影響を排除し、多糖誘導体との親和性を向上させる

ために表面処理が施されていることが望ましいが、全く表面処理が施されていなくても問題無い。

好適な表面処理の方法としては、例えば有機シラン化合物を用いたシラン化処理、プラズマ重合による表面処理法を挙げることができる。このシラン化処理の中でも、アミノプロピルシランを用いたシラン化処理が好ましい。

担体が前記平均細孔径を有していると、2軸縦型攪拌装置の槽内で担体と光学活性な高分子化合物を含有する溶液とを混合、攪拌すると、担体の細孔内に前記溶液を十分に浸透させることができ、光学活性な高分子化合物が細孔内壁に均一にコートされた光学異性体分離用充填剤が得られ、このような光学異性体分離用充填剤は、細孔が閉塞されていないので圧力損失の低い充填剤となる。

この発明の方法では、2軸縦型攪拌装置の槽内に担体と光学活性な高分子化合物含有液（溶液又は分散液）とを仕込んで2軸攪拌翼で攪拌すると、担体に光学活性な高分子化合物が担持される。担持は、担体及び光学活性な高分子化合物の種類によって、担体に光学活性な高分子化合物が単に付着する場合もあるし、槽内で反応することにより担体に光学活性な高分子化合物が化学的に結合する場合もある。

なお、2軸縦型攪拌装置の槽内で担体と光学活性な高分子化合物とを攪拌する際に槽内の内容物に光照射、 γ 線などの放射線照射、マイクロ波などの電磁波照射を行って、担体に対する光学活性な高分子化合物の一層強固な固定化を図ってもよい。

また、2軸縦型攪拌装置の槽内に仕込む担体と光学活性な高分子化合物含有液との仕込み割合は、担体100重量部に対して光学活性な高分子化合物含有液が100～500重量部であるのが好ましい。

攪拌時の温度条件としては、通常、室温～80℃、好ましくは室温～60℃である。

この発明の方法においては、2軸縦型攪拌装置で攪拌操作を行い、その後、振動ふるい、サイクロン、風力分級、湿式分級等の通常の分級操作、洗浄操作及び乾燥等の操作を経て、光学異性体分離用充填剤が製造される。

この発明に係る方法により調製された光学異性体分離用充填剤は、理由は明確ではないが、2軸攪拌翼で攪拌することにより、またより一層良好なこととして前記条件下に2軸攪拌翼で攪拌することにより、担体に少なくとも10重量%、さらには15～50重量%、さらには15～45重量%の光学活性な高分子化合物、特に多糖誘導体を担持してなるところの、分離性能の良好な光学異性体分離用充填剤を得ることができる。なお、この発明の方法により、担体に50重量%もの担持量で分離剤である高分子化合物を担持することができることは、驚異的である。

ここで、担持量とは、光学異性体分離用充填剤の重量中の、光学活性な高分子化合物例えば多糖誘導体重量の割合で示される。担持量の上限は特にないが、担持量が60重量%を超えると段数の減少による分離効率の低下が起こるので好ましくない。

担体上への前記光学活性な高分子化合物、特に多糖誘導体の担持量が前記範囲内にあると、大きな分離性能をもって光学異性体の分離を行うことのできる光学異性体分離用充填剤となる。

この発明の方法により製造される光学異性体分離用充填剤は、ガスクロマトグラフィー分離方法、超臨界クロマトグラフィー分離方法、液体クロマトグラフィー

一分離方法及び擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法に好適に使用される。これらの中でも、液体クロマトグラフィー分離方法及び擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法、特に擬似移動床式クロマトグラフィー分離方法にこの光学異性体分離用充填剤を使用すると、高い分離性能で光学異性体の分離を行うことができる。

以下において、この発明を実施例により詳細に説明するが、この発明は以下の実施例に限定されるものではない。

(実施例 1)

＜2軸縦型攪拌装置を用いてセルロース トリ p-メチルベンゾエートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

セルロース トリ p-メチルベンゾエート 1, 000 g を塩化メチレン 5.3 kg 及び安息香酸メチル 1.1 kg の混合溶媒に溶解した。得られた溶液 7.4 kg と平均粒径 20 μ m 及び平均細孔径 1, 000 Å であるシリカゲル 4 kg とを 2 軸縦型攪拌装置（ダルトン（株）製、型式 25AMV-r r、2 軸攪拌翼の形状：湾曲状攪拌棒、2 本の攪拌翼の回転方向：同方向、2 軸回転翼の公転軌跡：ハイポサイクロイド）の槽（容積 60 L）内に挿入した。攪拌の回転数を自転 45 rpm、公転 23 rpm にして 1 時間かけて常温で攪拌操作を行った。その後、温水を通して槽内を加熱し、真空ポンプで減圧にすることにより、槽内の溶剤を除去した。

攪拌操作の終了後に、この 2 軸縦型攪拌装置の槽内から光学異性体分離用充填剤を取り出した。

この光学異性体分離用充填剤を、内径 1 cm、長さ 25 cm のカラムに充填した。この光学異性体分離用充填剤を詰めたカラムを備えた液体クロマトグラフィー分離装置を用いて、インダパミドの光学分割を行った。

移動相：n-ヘキサン／2-プロパノール／ジエチルアミン=70/30/0.1 (v/v)

カラム温度：40℃

流速：4.7 ml / 分

UV検出器：214 nm

液体クロマトグラフィー分離装置における分離係数 α は以下により定義される。上記条件の下での液体クロマトグラフィー分離装置における分離係数 α を表 1 に示した。

分離係数 α は、 $\alpha = k_2' / k_1'$ により求めることができる。ただし、 k_1' 及び k_2' は、 $k_1' = (t_1 - t_0) / t_0$ 、 $k_2' = (t_2 - t_0) / t_0$ で求めることができる。この t_1 及び t_2 は各光学異性体の溶出時間を示し、 t_0 はトリ-tert-ブチルベンゼンの溶出時間を示す。この分離係数 α は、 k_2' 及び k_1' により示される二つのピークの離れ具合を示し、値が大きい程分離性能が優れていることを示す。

また、この液体クロマトグラフィー分離装置におけるカラムの段数 N を表 1 に示した。

(比較例 1)

<単軸攪拌装置を使用することによる、セルロース トリ p-メチルベンゾエートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の、実験室レベルでの調製>

セルロース トリ p-メチルベンゾエート 10 g を塩化メチレン 50 ml 及び安息香酸メチル 10 ml に溶解して得られる溶液と、前記実施例 1 におけるのと同様のシリカゲル 40 g とを、容量 100 mL の丸底フラスコに仕込んだ。この丸底フラスコ内にプロペラ型攪拌棒を挿入して 2 時間の攪拌操作を行った。フラスコ内を減圧にすることにより、溶剤を除去することにより、光学異性体分離用

充填剤を得た。

前記実施例 1 と同様にしてこの光学異性体分離用充填剤の分離係数 α 及び段数 N を表 1 に示した。

【表 1】

	α	N
実施例 1	1.34	1630
比較例 1	1.25	380

(実施例 2)

＜2 軸縦型攪拌装置を用いてセルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニル) カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

前記実施例 1 における、セルロース トリ p-メチルベンゾエート 1, 000 g を塩化メチレン 5.3 kg 及び安息香酸メチル 1.1 kg の混合溶媒に溶解して得られた溶液とシリカゲル 4000 g とを使用する代わりに、セルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニル) カルバメート 2000 g をアセトン 10.3 kg (13 L) に溶解してなる溶液とシリカゲル 8000 g とを使用する他は、前記実施例 1 と同様に実施した。

液体クロマトグラフィー分離装置の分離係数 α 及び段数 N を表 2 に示した。

(比較例 2)

＜単軸縦型攪拌装置を用いてセルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニル) カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

セルロース トリス (3, 5-ジメチルフェニル) カルバメート 20 g をアセ

トン103g（130mL）に溶解してなる溶液とシリカゲル80gとを、容量500mLの丸底フラスコに仕込んだ。この丸底フラスコ内にプロペラ型攪拌棒を挿入して2時間の攪拌操作を行った。フラスコ内を減圧にすることにより、溶剤を除去することにより、光学異性体分離用充填剤を得た。

前記実施例1と同様にしてこの光学異性体分離用充填剤の分離係数 α 及び段数Nを表2に示した。

【表2】

	α	N
実施例2	2.00	1890
比較例2	1.79	1050

（実施例3）

＜2軸縦型攪拌装置を用いてアミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

前記実施例1における、セルロース トリp－メチルベンゾエート 1，000gを塩化メチレン5，3kg及び安息香酸メチル1，1kgの混合溶媒に溶解して得られた溶液とシリカゲル4000gとを使用する代わりに、アミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメート2000gをクロロホルムとN，N－ジメチルアセトアミドとの混合溶媒（クロロホルム／N，N－ジメチルアセトアミドの容量比：99／1）20，7kg（14L）に溶解してなる溶液とシリカゲル8，000gとを使用する他は、前記実施例1と同様に実施した。

液体クロマトグラフィー分離装置の分離係数 α 及び段数Nを表3に示した。

（比較例3）

＜単軸縦型攪拌装置を用いてアミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

アミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメート20gをクロロホルム137mLとN，N－ジメチルアセトアミド207g（140mL）この混合溶媒に溶解してなる溶液とシリカゲル80gとを、容量500mLの丸底フラスコに仕込んだ。この丸底フラスコ内にプロペラ型攪拌棒を挿入して攪拌操作を行った。フラスコ内を減圧にすることにより、溶剤を除去することにより、光学異性体分離用充填剤を得た。

前記実施例1と同様にしてこの光学異性体分離用充填剤の分離係数 α 及び段数Nを表3に示した。

【表3】

	α	N
実施例3	3.49	1700
比較例3	3.15	1480

（実施例4）

＜2軸縦型攪拌装置を用いてアミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

前記実施例1における、セルロース トリp－メチルベンゾエート 1，000gを塩化メチレン5.3kg及び安息香酸メチル1.1kgの混合溶媒に溶解して得られた溶液とシリカゲル4000gとを使用する代わりに、アミロース トリス（3，5－ジメチルフェニル）カルバメート2800gを酢酸エチル21Lに溶解してなる溶液と平均粒径20 μ m及び平均細孔径1，300Åのシリカゲル4200gとを使用する他は、前記実施例1と同様に実施した。

液体クロマトグラフィー分離装置のクロマトグラムを図3に、単カラム法における分取生産性を表4に示した。ここで、液体クロマトグラフィー分離装置における移動相はエタノールであり、移動相の流速は1.0 ml/分であり、温度は25℃であり、検出器における波長は254 nmであった。また、単カラムにおける移動相はエタノールであり、移動相の流速は1.0 ml/分であり、温度は25℃であった。

(比較例4)

＜単軸縦型攪拌装置を用いてアミロース トリス（3, 5-ジメチルフェニル）カルバメートをシリカゲルに担持してなる光学異性体分離用充填剤の調製＞

アミロース トリス（3, 5-ジメチルフェニル）カルバメート20 gを酢酸エチル150 mLに溶解してなる溶液とシリカゲル30 gとを、容量500 mLの丸底フラスコに仕込んだ。この丸底フラスコ内に1本のプロペラ型攪拌棒を挿入して攪拌操作を行った。フラスコ内を減圧にすることにより、溶剤を除去することにより、光学異性体分離用充填剤を得た。

液体クロマトグラフィー分離装置のクロマトグラムを図3に、単カラム法における分取生産性を表4に示した。ここで、液体クロマトグラフィー分離装置における移動相はエタノールであり、移動相の流速は1.0 ml/分であり、温度は25℃であり、検出器における波長は254 nmであった。また、単カラムにおける移動相はエタノールであり、移動相の流速は1.0 ml/分であり、温度は25℃であった。

【表4】

	実施例4の充填剤	比較例4の充填剤
95%ee前成分収量/日	134 mg	5.0 mg
95%ee後成分収量/日	96 mg	3.6 mg

産業上の利用可能性

この発明によると、高担持量で光学異性体分離用分離剤を担持した均一で良好な光学異性体分離用充填剤を製造することのできる光学異性体分離用充填剤の製造方法を提供することができ、分離性能に優れた光学異性体分離用充填剤を提供することができ、この光学異性体を良好に分離することのできる光学異性体分離用充填剤の使用方法を提供することができる。特に、この発明によると、従来においては製造が困難であるとされていた高担持量で分離剤を担体に担持する光学異性体分離用充填剤を効率良く製造することができる。

請求の範囲

1. 担体及び光学活性な高分子化合物溶液を槽内に仕込み、2軸縦型攪拌装置により前記槽内の攪拌操作を伴って前記担体に光学活性な高分子化合物を担持させることを特徴とする光学異性体分離用充填剤の製造方法。
2. 前記2軸縦型攪拌装置は、それぞれ自転しつつ槽内を公転する2本の攪拌翼を有する前記請求項1に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。
3. 前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼の自転と公転との回転方向が異なる方向、又は同じ方向である前記請求項1に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。
4. 前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼の軌跡がハイポサイクロイド曲線又はハイパーサイクロイド曲線である前記請求項1に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。
5. 前記2軸縦型攪拌装置は、その攪拌翼が湾曲状攪拌棒又は湾曲状攪拌リングである前記請求項1に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。
6. 前記高分子化合物溶液は光学活性な高分子化合物を含み、その高分子化合物が多糖誘導体である前記請求項1に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。
7. 前記多糖誘導体が、セルロースのエステルおよびカルバメート誘導体、並びにアミロースのエステルおよびカルバメート誘導体よりなる群から選択される少なくとも一種であることを特徴とする前記請求項6に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

8. 前記担体が、多孔質無機担体である前記請求項 1 に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

9. 前記担体は、その平均粒径が $1\ \mu\text{m} \sim 300\ \mu\text{m}$ であり、平均細孔径が $200\ \text{\AA} \sim 8,000\ \text{\AA}$ である前記請求項 1 に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

10. 前記担体は、その平均粒径が $15\ \mu\text{m} \sim 100\ \mu\text{m}$ であり、平均細孔径が $200\ \text{\AA} \sim 4,000\ \text{\AA}$ である前記請求項 1 に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

11. 前記担体がシリカゲルである前記請求項 1 に記載の光学異性体分離用充填剤の製造方法。

12. 前記請求項 1 に記載の製造方法により製造されてなる光学異性体分離用充填剤。

13. 前記請求項 12 に記載の光学異性体分離用充填剤がクロマトグラフィー分離方法に使用されることを特徴とする光学異性体分離用充填剤の使用方法。

図 1

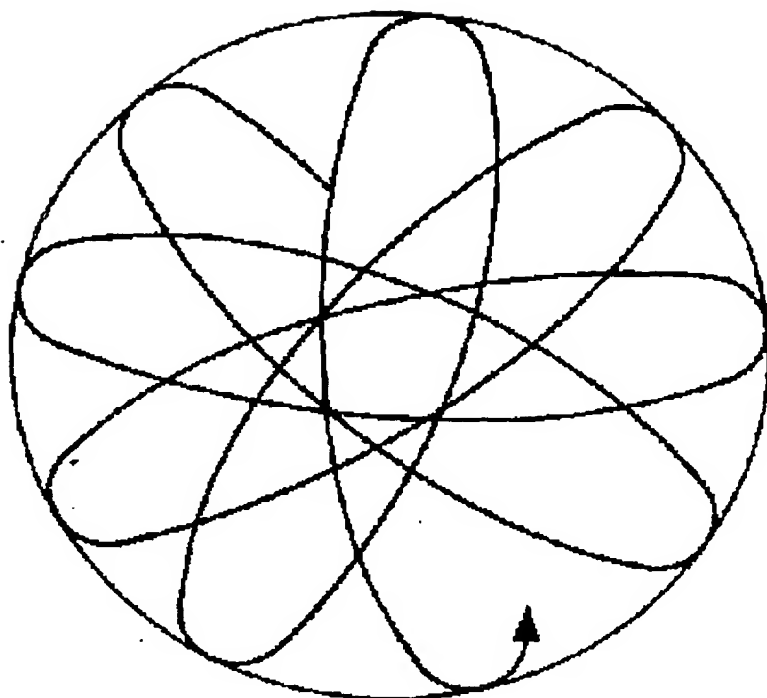


図 2

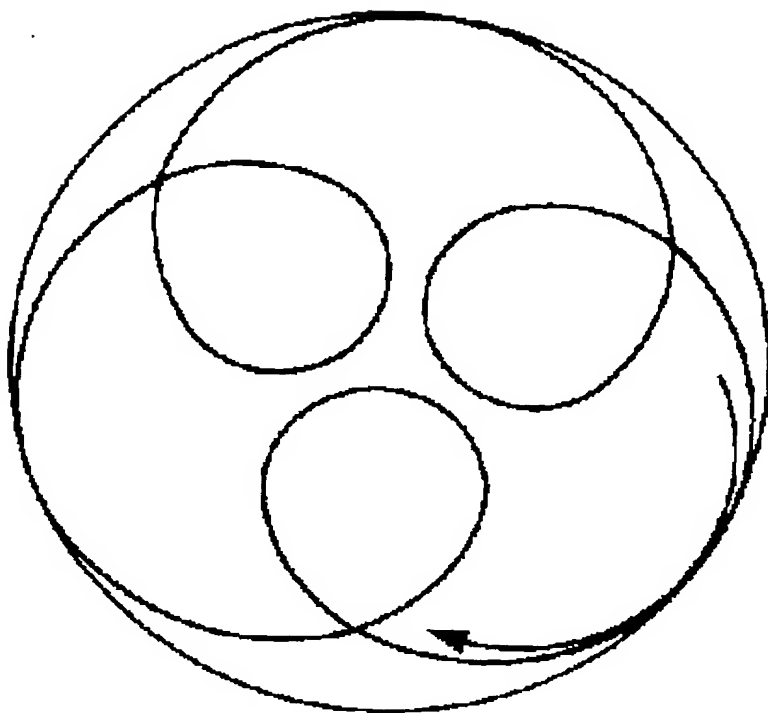


図 3

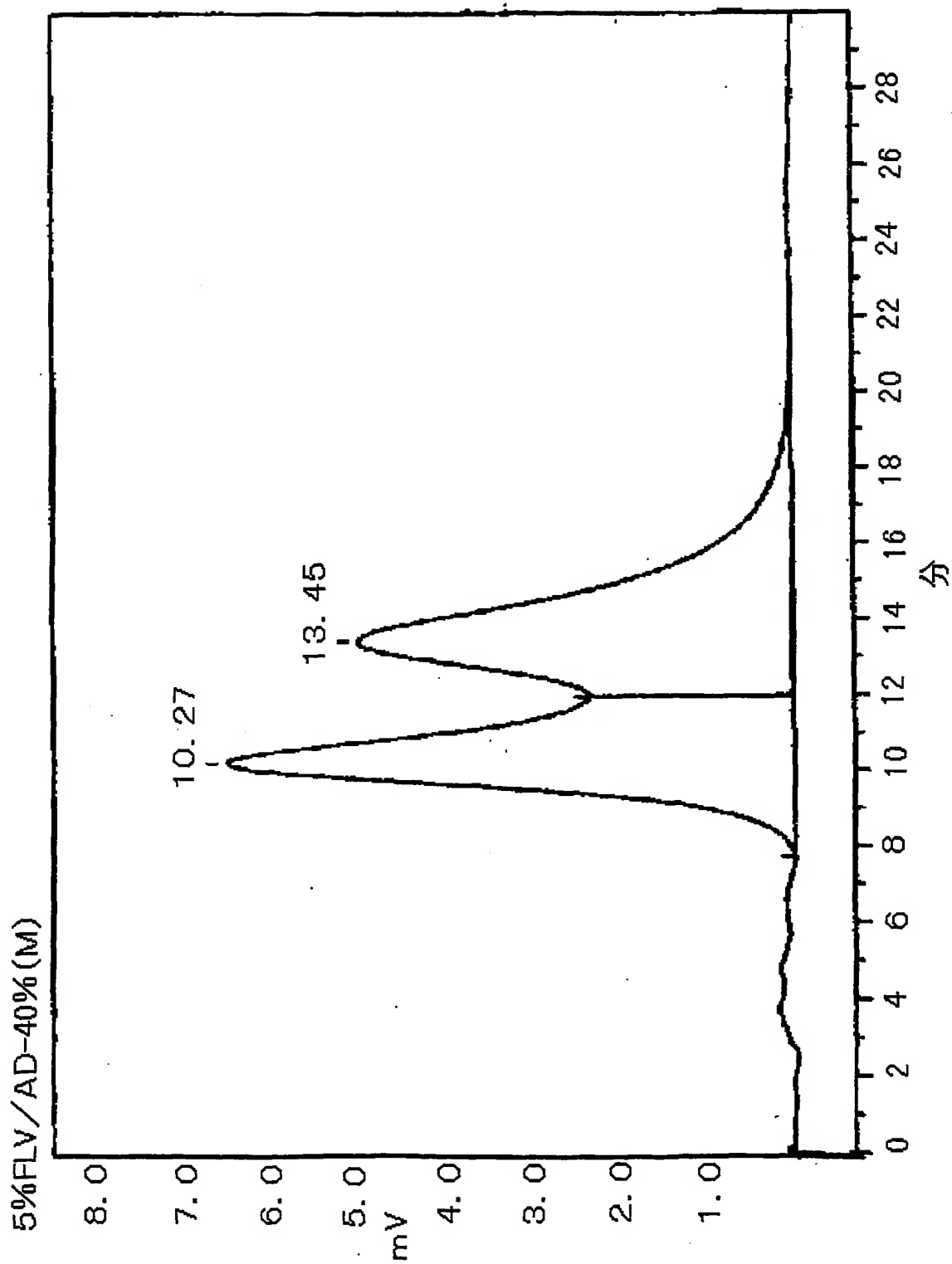
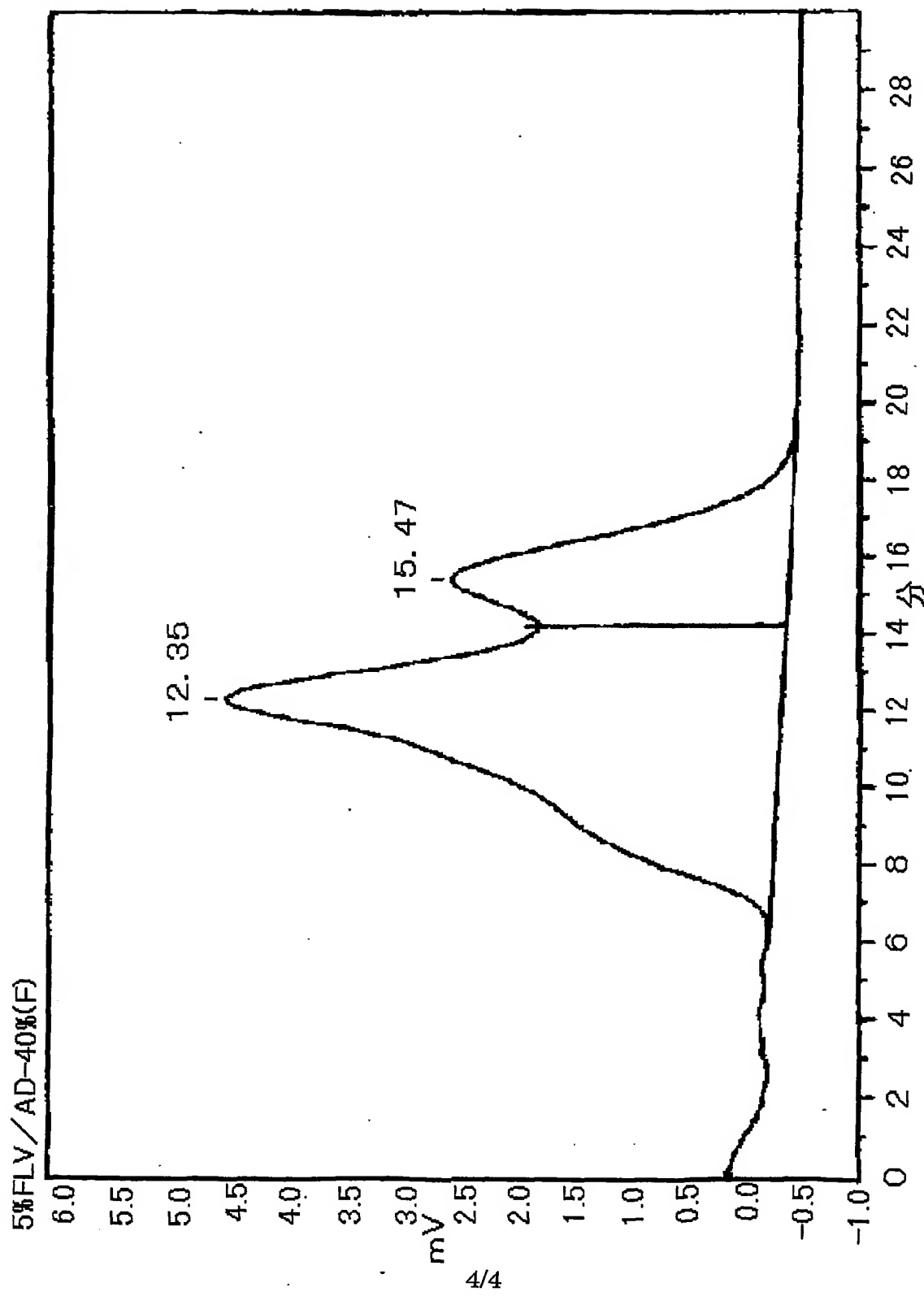


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP02/03688

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ B01J20/22, B01J20/30, B01D15/08, G01N30/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ B01J20/22, B01J20/30, B01D15/08, G01N30/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-185894 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 14 July, 1998 (14.07.98), Claims; Par. Nos. [0017] to [0018] (Family: none)	1-13
A	JP 6-308108 A (Showa Denko Kabushiki Kaisha), 04 November, 1994 (04.11.94), Claims; Par. Nos. [0021] to [0025] (Family: none)	1-13
A	JP 2000-256220 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 19 September, 2000 (19.09.00), Claims; Par. Nos. [0020] to [0026] (Family: none)	1-13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 July, 2002 (05.07.02)

Date of mailing of the international search report
16 July, 2002 (16.07.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03688

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 9-302088 A (Mitsubishi Chemical Corp.), 25 November, 1997 (25.11.97), Claims; Par. No. [0015] (Family: none)	1-13

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B01J20/22, B01J20/30, B01D15/08, G01N30/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ B01J20/22, B01J20/30, B01D15/08, G01N30/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2002年
日本国登録実用新案公報	1994-2002年
日本国実用新案登録公報	1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-185894 A (ダイセル化学工業株式会社) 1998. 07. 14, 【特許請求の範囲】, 段落【0017】～【0018】 (ファミリーなし)	1～13
A	JP 6-308108 A (昭和電工株式会社) 1994. 1. 04, 【特許請求の範囲】, 段落【0021】～【0025】 (ファミリーなし)	1～13
A	JP 2000-256220 A (ダイセル化学工業株式会社) 2000. 09. 19, 【特許請求の範囲】, 段落【0020】～	1～13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 07. 02

国際調査報告の発送日

16.07.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新居田 知生

4Q

8618

電話番号 03-3581-1101 内線 6424

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	【0026】 (ファミリーなし) JP 9-302088 A (三菱化学株式会社) 1997. 1 1. 25, 【特許請求の範囲】, 段落【0015】 (ファミリーなし)	1~13